



①⑨ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ Patentschrift  
⑩ DE 40 10 079 C 2

⑤① Int. Cl.<sup>5</sup>:  
A 61 K 31/55

②① Aktenzeichen: P 40 10 079.0-41  
②② Anmeldetag: 29. 3. 90  
④③ Offenlegungstag: 2. 10. 91  
④⑤ Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung: 30. 7. 92

DE 40 10 079 C 2

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

⑦③ Patentinhaber:

LTS Lohmann Therapie-Systeme GmbH & Co. KG,  
5450 Neuwied, DE; Hefa-Frenon Arzneimittel GmbH  
& Co KG, 4712 Werne, DE

⑦④ Vertreter:

Flaccus, R., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 5047  
Wesseling

⑦② Erfinder:

Opitz, Klaus, Prof. Dr., 4400 Münster, DE

⑤⑥ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit  
in Betracht gezogene Druckschriften:

Psychiat. Neurol. med. Psychol., 23, 1971, S. 712-718;

⑤④ Verwendung von Galanthamin zur Behandlung des Alkoholismus

DE 40 10 079 C 2

BEST AVAILABLE COPY

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Galanthamin sowie seiner pharmazeutisch geeigneten Säureadditionssalze zur Behandlung des Alkoholismus. Diese Verbindungen werden aus entsprechenden pharmazeutischen Formulierungen, die z. B. oral, transdermal oder anderweitig parenteral verabreicht werden, auf kontinuierliche und kontrollierte Weise freigesetzt.

Insbesondere stellt die vorliegende Erfindung pharmazeutische Formulierungen zur Verfügung, die zur Behandlung des Alkoholismus geeignete Verbindungen in kontrollierter Weise freisetzen.

Während der akute Entzug bei Alkoholabhängigen und die Behandlung des lebensgefährlichen Entzugdelirs in Spezialabteilungen heute kein medizinisches Problem mehr darstellen, gibt es noch immer keine befriedigende Behandlung des chronischen Alkoholismus. Etwa 80% der therapierten Alkoholiker werden innerhalb eines Jahres rückfällig. Sie bedürfen der Hilfe durch ein zuverlässig wirkendes und gut verträgliches Mittel gegen das zum Rückfall führende Alkoholverlangen.

Trotz der mit dem Problem des chronischen Alkoholismus verbundenen menschlichen Probleme und des immensen volkswirtschaftlichen Schadens stagniert die Innovation der medikamentösen Behandlung des chronischen Alkoholismus weltweit (Naranjo, C.A., Sellers, E.M., *Excerpta medica*, Amsterdam — New York — Oxford, 1 — 9, (1985) und ganz besonders in der Bundesrepublik Deutschland (Rommelspacher, H., Wanke, K., Caspari, D., Topel, H., *Dtsch. Ärzteblatt* 86, 2197-B2204 (1989)).

Bei den Pharmaka, die zur Bekämpfung der Alkoholwirkungen und des Alkoholismus eingesetzt werden, müssen unterschieden werden:

1. Ernüchterungsmittel (Amethystika),
2. Mittel zur Behandlung der lebensbedrohenden Alkoholvergiftung, z. B. Naloxon, Physostigmin;
3. Pharmaka zur Erleichterung des akuten Alkoholentzugs, z. B. Neuroleptika, Piracetam, Clonidin, Carbamazepin, sowie des Entzugsdelirs: Clometiazol;
4. Substanzen, die den Alkoholabbau auf der Stufe des Acetaldehyds blockieren und dadurch eine künstliche Alkoholunverträglichkeit erzeugen. Disulfiram, Hauptvertreter dieser Gruppe, ist das Medikament, das am häufigsten zur Behandlung der Alkoholkrankheit eingesetzt wird. Disulfiram ist jedoch kein Heilmittel, da diese und verwandte Substanzen weder das Alkoholverlangen mindern noch die Ursachen der Erkrankung beeinflussen (Heinz, G., *Therapie-Handbuch, Alkoholismus*, 2. Aufl., Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore, 1257 — 1258 (1987)).
5. Mittel, die das zwanghafte Alkoholverlangen (das "craving") stillen und so dem Rückfälligwerden der therapierten Alkoholiker vorbeugen sollen. Insbesondere an diesen Mitteln besteht ein dringender Bedarf, ein wirksames Medikament zur Behandlung des chronischen Alkoholismus ist jedoch noch nicht gefunden worden.

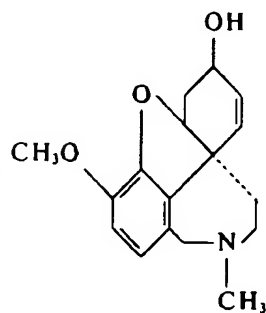
Klinische Versuche mit Fenfluramin und Bromocriptin sind nicht wiederholt und bestätigt worden (Krasner, N., Moore, M.R., Goldberg, A., Booth, K.D., Frame, A.H., Mc Laren, A.D. *Brit. J. Psychiat.* 128, 346 — 353 (1976), Borg, V., *Acta psychat. scand.* 68, 100 — 110 (1983)).

Die großen Hoffnungen, die man in die Lithiumtherapie des chronischen Alkoholismus gesetzt hatte, haben sich nicht erfüllt (Gallant, D.M., *Clin. Exp. Res.* 9, 297 — 298 (1985), Dorus, W., Ostrow, D.G., Anton, R., Cushman, P., Collins, T.F., Schäfer, M., Charles, H.L., Desai, P., Hayashida, M., Malkerneker, U., Willenbring, M., Fiscella, R., Sather, M.R., J., *Amer. med. Assoc.* 262, 1664 — 1652 (1989), Naranjo, C.A., Sellers, E.M., Roack, C.A., Woodley, D.V., Sandoz-Craig, M., Sykora, K., *Clin. Pharmacol. Ther.* 35, 374 — 381 (1984)).

Die besten Erfolge sind noch mit Zimelidin erzielt worden, aber dieser Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, der als Antidepressivum im Handel war, mußte wegen schwerwiegender Nebenwirkungen zurückgezogen werden und steht nicht mehr zur Verfügung.

Aufgabe der Erfindung ist daher die Bereitstellung eines Arzneistoffs, der durch kontrollierte Abgabe aus einer oralen, transdermalen oder anderweitig parenteralen Formulierung eine wirksame und praktische Behandlung des Alkoholismus ermöglicht, indem er das Verlangen nach Alkohol mindert.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst durch eine Formulierung und ihre Verwendung zur Behandlung des Alkoholismus, die dadurch gekennzeichnet ist, daß sie eine wirksame Menge des Wirkstoffs Galanthamin (4a, 5, 9, 10, 11, 12-hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a, 3, 2-ef][2] benzazepin-6-ol)



Galanthamin

oder eines seiner pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze enthält.

Diese Lösung ist umso überraschender als die pharmakologischen Wirkungen des Galanthamins zwar intensiv untersucht worden sind, die auf Galanthamin zurückgehende Wirkung einer galanthaminhaltigen Formulierung, das Verlangen Alkoholkranker nach Alkohol zu mindern, aber bisher nicht beschrieben wurde.

Die Gewinnung des Galanthamins erfolgt durch Isolierung aus dem kaukasischen Schneeglöckchen *Galanthus woronowii* Vel., *Amaryllidaceae* (Proskurnina, Y., *J. Gen. Chem.* 22, 1899 (1952)) oder durch Synthese (Kametani, T. et al., *J. Chem. Soc. C*, 6, 1043 — 1047 (1971), Shimizu, K. et al., *Heterocycles* 8, 277 — 282 (1977)).

Aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften gehört Galanthamin zur Gruppe der reversibel wirkenden Cholinesterasehemmstoffe. Es steht in seinen Wirkungen dem Physostigmin und dem Neostigmin nahe, besitzt jedoch auch spezifische Eigenschaften. Galanthamin hat eine 3- bis 6mal größere therapeutische Breite als Physostigmin oder Neostigmin, weil es nicht so toxisch ist (Paskov, D.S., ed. *Springer-Verlag*, Berlin — Heidelberg — New York — Tokio, 653 — 672 (1986)).

Dieser Vorteil wiegt seine etwas geringere dosisbezogene Cholinesterasehemmwirkung auf.

Galanthamin wird in der Narkose zur Aufhebung der Muskelrelaxation nach nichtdepolarisierenden Muskelrelaxantien angewandt (Mayrhofer, O., Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. 23, 48–52 (1967)).

Im Gegensatz zu Neostigmin überwindet Galanthamin die Bluthirnschranke und antagonisiert die cerebrale Wirkung cholinergischer Gifte. Galanthamin erweckt aus dem durch Scopolamin bewirkten Dämmer Schlaf (Baraka, A., Harek, S., J. Amer. Med. Assoc. 238, 2293–2294 (1977)).

Seine lange Wirkungsdauer macht Galanthamin, das die Eigenschaften von Physostigmin und Neostigmin in sich vereint, zu einem wertvollen Hilfsmittel in der Anästhesiologie, da viele Patienten nach einer Allgemeinnarkose an einem zentralen anticholinergischen Syndrom leiden (Cozanitis, D.A., Anaesthesist 26, 649–650 (1977)).

Abgesehen von seinen cholinergischen Wirkungen hat Galanthamin einen beachtlichen Einfluß auf das Atemzentrum. Die Aufhebung der durch Morphinderivate hervorgerufenen Atemdepression macht es zu einem brauchbaren Antidot für die Neuroleptanalgesie (Foitzik, H., Lawin, P., Z. prkt. Anästh. 7, 203–207 (1972), Cozanitis, D.A., Toivakka, E., J. Amer. Med. Assoc. 240, 108 (1978)).

In der Neurologie wird Galanthamin bei Facialisparesen und anderen Mono- und Polyneuropathien, bei Lähmungsrestzuständen nach Poliomyelitis oder Hirn- bzw. Rückenmarksverletzungen sowie bei der Myasthenia gravis angewandt. Bei Myasthenie soll Galanthaminhydrobromid (Nivalin<sup>®</sup>) länger wirken als Neostigmin (Prostigmin<sup>®</sup>) (Göpel, N., Bertram, N., Psychiat. Neurol. med. Psychol. 23, 712–718 (1971)).

In der Augenheilkunde dient Galanthamin zur symptomatischen Behandlung des Engwinkelglaukoms (Catalano, P.U., Bolletino d'oculistica 42, 100–119 (1963), Leydhecker, W., Glaukom. Ein Handbuch, 2. Aufl., Springer-Verlag, Berlin – Heidelberg – New York, 531 (1973)).

Versuchsweise wird Galanthamin bei der Alzheimer'schen Krankheit eingesetzt (Domino, E.F., Current Research in Alzheimer Therapy, Galanthamine. Another look at an old cholinesterase inhibitory E. Giacobini, R. Becker, eds. Saylor & Francis, New York – Philadelphia – Washington DC – London, 295–303 (1988)).

Die vorliegende Erfindung ist auf Formulierungen gerichtet, durch die Galanthamin oder eines seiner pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze auf kontinuierliche, kontrollierte Weise abgegeben werden.

Arzneiformen, die Wirkstoffe kontrolliert freisetzen, sind im Stand der Technik bekannt. Die Verabreichung pharmazeutisch wirksamer Verbindungen mittels solcher Formulierungen kann oral, transdermal oder anderweitig parenteral erfolgen.

Die im Rahmen der vorliegenden Erfindung geeigneten Formulierungen zur oralen Verabreichung werden nachfolgend beschrieben.

In einer solchen Formulierung ist der pharmazeutische Wirkstoff in einer semipermeablen Membran eingekapselt, z. B. aus Celluloseacetat. Mit einem Bohrer oder einem Laser wird in das Kapselmateriale ein winziges Loch gebohrt. Im Körper des Patienten, der behandelt wird, wird durch das Kapselmateriale Wasser absorbiert. Der pharmazeutische Wirkstoff wird durch osmotischen Druck in der gewünschten, konstanten und kontrollierten Weise allmählich durch die kleine Öffnung getrieben. Solche Systeme sind in den US-Patenten 37 60 805, 37 60 806, 37 64 984, 38 45 770, 39 16 899 und

39 87 790 beschrieben. In diesen Systemen können die pharmazeutischen Wirkstoffe in fester Form oder absorbiert an Ionenaustauscher-Harze vorliegen.

Ein anderes System zur oralen Verabreichung gemäß der vorliegenden Erfindung wird von Sheth und Leeson im US-Patent 41 37 300 beschrieben. Dieses Patent beschreibt eine Formulierung, die eine Wachsmatrix enthält.

Die Wirkstoffe der vorliegenden Erfindung werden mittels entsprechender Formulierungen auf passende und geeignete Weise verabreicht. Die festen Wirkstoffe können in Lösung oder als Dispersion verabreicht werden. Das Lösungs- oder Dispersionsmedium kann anorganisch oder organisch sein. Geeignete Lösungs- oder Suspensionsmedien für Galanthamin sind z. B. Wasser, Silikonöl oder Mineralöl.

Unter Silikonölen sollen dabei linearpolymeren Dimethylsiloxane und unter Mineralölen die aus mineralischen Rohstoffen (Erdöl, Braun- und Steinkohlenteer, Holz, Torf) gewonnenen Destillationsprodukte, die im wesentlichen aus Gemischen von gesättigten Kohlenwasserstoffen bestehen, verstanden werden.

Um die Verabreichung einer Verbindung mittels einer Formulierung wie vorstehend beschrieben, zu ermöglichen, können dem System folgende Zusatzstoffe zugefügt sein:

- Antioxydantien, Synergisten, Stabilisatoren,
- Konservierungsmittel,
- Geschmackskorrigentien,
- Färbemittel,
- Lösemittel, Lösungsvermittler,
- Tenside (Emulgatoren, Solubilisatoren, Benetzer, Entschäumer),
- Viskositäts- und Konsistenzbeeinflusser, Gelbildner,
- Resorptionsbeschleuniger,
- Adsorptionsmittel,
- Feuchthaltemittel,
- Gleitmittel (z. B. Fließregulierungsmittel),
- Zerfalls- und Lösungsbeeinflusser,
- Füllmittel (Streckmittel),
- Peptisatoren,
- Freisetzungsverzögerer.

Diese Aufstellung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Viele Stoffe erfüllen nicht nur eine Funktion, sie sind daher mehreren der angeführten Hilfsstoffgruppen zuzuordnen. So finden z. B. Stärkearten als Füllmittel bei der Tabletten- und Pulverherstellung Verwendung. Sie sind aber zugleich Fließregulierungsmittel, Adsorptionsmittel, Hydrogelbildner und Viskositäts-erhöher.

Die in Frage kommenden, physiologisch unbedenklichen Substanzen sind dem Fachmann bekannt.

In einer Formulierung zur transdermalen Verabreichung von Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung kann der pharmazeutische Wirkstoff in einer Matrix enthalten sein, von der er in der gewünschten allmählichen, konstanten und kontrollierten Weise abgegeben wird. Die Durchlässigkeit der Matrix bei der Freisetzung der Verbindung beruht auf Diffusion. Ein derartiges System ist in dem deutschen Patent DE 33 15 272 beschrieben. Dieses System besteht aus einer undurchlässigen Deckschicht, einem damit verbundenen, besonders aufgebauten übersättigten Wirkstoff-Reservoir aus einer Polymermatrix, einer mit dem Reservoir verbundenen, für den Wirkstoff durchlässigen

Haftklebeschicht und einer die Haftklebeschicht abdeckenden, zum Gebrauch wieder ablösbaren Schutzschicht. Auch Systeme, in der die Reservoirschicht so hohe Eigenklebrigkeit aufweist, daß sie gleichzeitig die Haftklebeschicht darstellt, sind möglich.

Wenn der Wirkstoff durch die Haut absorbiert wird, erhält der zu Behandelnde auf diese Weise einen kontrollierten und vorbestimmbaren Zufluß des Wirkstoffes.

Andere geeignete transdermale Formulierungen sind in den US-Patenten 37 42 951, 37 97 494, 39 96 934 und 40 31 894 beschrieben. Diese Formulierungen bestehen grundsätzlich aus einer Rückfront, die eine der Oberflächen darstellt, eine für den Wirkstoff durchlässigen Klebschicht, die die andere Oberfläche darstellt und letztlich einem Reservoir, das den Wirkstoff zwischen den beiden die Oberflächen bildenden Schichten enthält. Alternativ dazu kann der Wirkstoff auch in einer Vielzahl von Mikrokapseln enthalten sein, die innerhalb der durchlässigen Klebschicht verteilt sind. In jedem Fall wird der Wirkstoff aus dem Reservoir oder den Mikrokapseln durch eine Membran in die für den Wirkstoff durchlässige Klebschicht, die im Kontakt mit der Haut oder Mucosa des zu Behandelnden steht, kontinuierlich abgegeben. Im Falle von Mikrokapseln kann das Kapselmateriale auch als Membran wirken.

Formulierungen, die zur anderweitigen parenteralen Applikation von Galanthamin und seinen Salzen in Frage kommen, sind solche, die eine Depotwirkung des Wirkstoffes gestatten. Hierbei wird die Formulierung als Injektionslösung auf nicht-wäßriger Grundlage appliziert. Die möglichen Lösungsmittel sind dem Fachmann bekannt. Als Beispiele seien die vegetabilischen Öle erwähnt, die einzelne Pharmakopöen vorschreiben.

Erdnußöl, Olivenöl, Mandelöl, Sonnenblumenöl, Sojabohnenöl und Sesamöl stehen im Vordergrund. Rizinusöl zeigt oftmals eine besonders günstige Löslichkeit für Arzneimittel; daneben sind auch Öle tierischen Ursprungs geeignet. Die Öle sind physiologisch indifferent und gut verträglich. Voraussetzung hierfür ist, daß sie besonders gereinigt sind und niedrige Säure- und Peroxidzahlen aufweisen. Da eine intravenöse Applikation wegen der fehlenden Mischbarkeit mit dem Blutserum nicht möglich ist und zur Lungenembolie führen kann, ist lediglich ihre Anwendung für intramuskuläre und subkutane Injektionspräparate möglich. Ölige Lösungen und Suspensionen verbleiben recht lange am Ort der Applikation (oft bis zu 1 Monat) und geben die Wirkstoffe protrahiert frei.

Die Dosierung des Galanthamins oder seiner pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze muß so hoch sein, daß eine nachhaltige Wirkung erzielt wird und bedarf einer individuellen Einstellung.

Der Wirkstoffgehalt der jetzigen Formulierung liegt vorzugsweise zwischen 0,1 und 90 Gew.-%, insbesondere bevorzugt zwischen 5 und 20 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung.

Die Erfindung wird durch das folgende Beispiel erläutert:

#### Beispiel

Einfluß von Galanthamin-HBr auf den freiwilligen Alkoholkonsum von genetisch ethanol-präferenten Ratten.

Versuchstiere waren jeweils 6 weibliche Ratten eines Stammes, der auf die finnische AA-Rattenlinie zurückgeht. Die Tiere dieses Inzuchtstammes bevorzugen 10%

Alkohol als Trinkflüssigkeit. In ihnen reines Wasser daneben angeboten wird (free choice).

Die Tiere wurden einzeln in Makrolonkäfigen Typ 3 bei 23°C Raumtemperatur und neunmaligem Luftwechsel pro Stunde gehalten. Nur während der Dunkelpphase von 20.00 Uhr bis 08.00 Uhr standen ihnen Trockenfuttergranulat (Altromin 1311; Mehl, dem Vitamine, Mineralstoffe, Aminosäuren und Spurenelemente zugesetzt sind; Hersteller: Altromin Spezialfutterwerke GmbH, 4937 Lage (Lippe)), Trinkwasser und Ethanollösung (10% v/v) in unbeschränkten Mengen zur Verfügung, und zwar in besonderen Gefäßen, die eine verlustlose Fütterung bzw. Tränkung gewährleisten. Die verbrauchten Mengen wurden gravimetrisch bestimmt, die Trinkmengen automatisch und kontinuierlich mit Hilfe von zwölf Wägezellen. Als Maß der Alkoholpräferenz diente der jeweilige Anteil Ethanollösung an der Gesamttrinkmenge in Prozent: 0% bedeutet, daß nur Wasser, keine Ethanollösung getrunken wurde, 100% bedeutet, daß ausschließlich Ethanollösung getrunken wurde. Die durchschnittliche Alkoholpräferenz der unbehandelten Versuchstiere betrug 78% bzw. 83%.

Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle wiedergegeben.

Tabelle

Einfluß von Galanthamin-hydrobromid auf das ingestive Verhalten von weiblichen Ethanol-präferenten Ratten (n=6). Die während der jeweils dreitägigen Vorperiode ohne Galanthamin-Verabreichung ermittelten Werte stehen in runden Klammern.

Dosis	[mg/kg oral]	
	5	10
Körpergewicht, KG [g]	215 ± 6,2	213 ± 4,9
Alkoholpräferenz [%]	(82,8 ± 6,4)	(77,8 ± 4,3)
	45,0 ± 12,9**	51,7 ± 6,4***
Alkoholkonsum, absolut [g/kg KG]	(6,47 ± 0,43)	(6,30 ± 0,34)
Gesamttrinkmenge [g/kg KG]	3,17 ± 0,89**	3,71 ± 0,42***
	(97,2 ± 2,3)	(100,9 ± 1,9)
Nahrungsaufnahme [g/kg KG]	89,8 ± 5,6 ns	90,6 ± 6,1 ns
	(55,2 ± 1,3)	(55,7 ± 2,1)
	57,7 ± 2,6 ns	44,6 ± 7,6 ns

Student's t-Test (K. Stange, Angewandte Statistik, Springer Verlag Berlin/Heidelberg 1970) für gepaarte Werte

\*\* p 0,01

\*\*\* p 0,001

ns = nicht signifikant

Wie die Tabelle zeigt, läßt sich durch Verabreichung von Galanthamin das Verlangen nach Alkohol beträchtlich reduzieren.

Nahrungsaufnahme und Gesamttrinkmenge werden nicht signifikant verändert.

#### Patentansprüche

1. Verwendung von Galanthamin oder eines seiner pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze zur Behandlung des Alkoholismus.
2. Verwendung von Galanthamin nach Anspruch 1 in einer transdermalen Applikationsform.